



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61L 25/00, 27/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/04924 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. April 1992 (02.04.92)		
<table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01746 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. September 1991 (13.09.91) (30) Prioritätsdaten: P40 29 136.7 13. September 1990 (13.09.90) DE P40 29 714.4 19. September 1990 (19.09.90) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: DRAENERT, Klaus [DE/DE]; Gabriel-Max-Str. 3, D-8000 München 90 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WAHLIG, Helmut [DE/DE]; Römheldweg 16, D-6100 Darmstadt (DE). (74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstr. 4, D-8000 München 86 (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01746 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. September 1991 (13.09.91) (30) Prioritätsdaten: P40 29 136.7 13. September 1990 (13.09.90) DE P40 29 714.4 19. September 1990 (19.09.90) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: DRAENERT, Klaus [DE/DE]; Gabriel-Max-Str. 3, D-8000 München 90 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WAHLIG, Helmut [DE/DE]; Römheldweg 16, D-6100 Darmstadt (DE). (74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstr. 4, D-8000 München 86 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01746 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. September 1991 (13.09.91) (30) Prioritätsdaten: P40 29 136.7 13. September 1990 (13.09.90) DE P40 29 714.4 19. September 1990 (19.09.90) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: DRAENERT, Klaus [DE/DE]; Gabriel-Max-Str. 3, D-8000 München 90 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WAHLIG, Helmut [DE/DE]; Römheldweg 16, D-6100 Darmstadt (DE). (74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstr. 4, D-8000 München 86 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: MULTIPLE COMPONENT MATERIAL AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME (54) Bezeichnung: MEHRKOMPONENTENMATERIAL UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG (57) Abstract A multiple component material, in particular a filler particle containing implantation material is disclosed, as well as a process for producing the material and the use of the implantation material to anchor prothesis components in bones, to strengthen bones, as dowel for bone screws and as implants for anchoring screws. The polymer component of the disclosed implantation material is preferably based on an acrylate or polymethacrylate basis, or on an acrylate and methacrylate copolymer or a mixture thereof. The polymer component encloses the filler particles at least in part. Preferably, the filler particles are 5 to 15 µm in size and have at least 50 % void volume. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft ein Mehrkomponentenmaterial, insbesondere ein Füllerpartikel aufweisendes Implantationsmaterial, ein Verfahren zur Herstellung des Materials und die Verwendung des Implantationsmaterials zur Verankerung von Prothesenkomponenten im Knochen, zur Versteifung von Knochen, als Dübel von Knochenschrauben und als Implantat zur Verankerung von Schrauben. Die Polymerkomponente des erfindungsgemäßen Implantationsmaterials ist vorzugsweise auf Acrylat- oder Polymethacrylatbasis oder einem Copolymer eines Acrylates und eines Methacrylates oder einer Mischung daraus aufgebaut. Die Polymerkomponente umschließt die Füllerpartikel zumindest teilweise. Vorzugsweise weisen die Füllerpartikel eine Größe von 5 bis 15 µm und ein Porenvolumen von mindestens 50 % auf.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolci
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

Mehrkomponentenmaterial und Verfahren zu seiner Herstellung

Die Erfindung betrifft ein Mehrkomponentenmaterial, insbesondere ein Zweikomponentenmaterial, mit Zusätzen, beispielsweise in Form von Füllerpartikeln. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Implantationsmaterial, welches ein Polymer und/oder Copolymer sowie Füllerpartikel enthält. Derartige Implantationsmaterialien werden dazu verwendet, um Prothesenkomponenten im Knochen zu verankern und um den Knochen zu versteifen, sowie als Dübel von Knochenschrauben bzw. als Implantate zur Verankerung von Schrauben, beispielsweise bei Verbundosteosynthesen. Als Polymer werden dabei insbesondere polymere Acrylate, insbesondere Polymethylacrylate verwendet. Die Erfindung wird nachstehend anhand derartiger Implantationsmaterialien beschrieben, sie umfaßt jedoch jedes Mehrkomponentenmaterial, das aus mindestens einer polymeren Komponente und mindestens einer monomeren Komponente sowie Zusätzen, insbesondere partikelförmigen Zusätzen besteht.

1 Die vorstehenden Implantationsmaterialien sind als Knochen-
zemente bekannt und klinisch erprobt. Sie werden vom Körper
nicht resorbiert, sind jedoch biologisch inert und werden in
das Knochengerüst integriert. Bekannte Knochenzemente beste-
5 hen aus einer polymeren Komponente, die in der Regel in Form
von Kügelchen vorliegt und auch als Perlpolymerisat bezeich-
net wird, einer monomeren Komponente und gegebenenfalls
einem Polymerisationskatalysator, einem Stabilisator und
einem Beschleuniger. Vor dem Gebrauch werden die Komponenten
10 möglichst homogen vermischt. Knochenzemente auf Acrylatbasis
haben sich als vorteilhafte Verankerungswerkstoffe für Pro-
thesenkomponenten erwiesen. Der Nachteil derartiger Knochen-
zemente kann jedoch darin bestehen, daß trotz verbesserter
Misch- und Applikationsmethoden die Materialfestigkeit und
15 die Reproduzierbarkeit noch nicht verlässlich optimiert wer-
den konnten. Die Knochenzemente können in ihrem klinischen
Verlauf ermüden und zeigen eine zunehmende Zerrüttung, in
deren Folge Knochenresorption und die dann nicht zu vermei-
dende Auslockerung des Implantates auftreten können.

20 Den genannten Implantationsmaterialien werden in der Regel
Füllerpartikel zugesetzt, insbesondere um eine gewisse Poro-
sität zu schaffen, die durch Nachwachsen von Knochengewebe
zu einem besseren Verbund zwischen Implantat und Knochen
25 führen soll.

Aus der DE-A-29 05 878 ist bekannt, daß eines der Probleme
von Füllerpartikel aufweisenden Knochenzementen, sogenannten
Füllerzementen, darin besteht, daß die Poren der Füllerpar-
30 tikel Monomer aufsaugen und daß dieses Monomer dadurch nicht
mehr für die Einbettung des Polymerpulvers zur Verfügung
steht. Dies kann zu einer unvollständigen Polymerisation und
zum Eindringen des Monomeren in den Kreislauf des Patienten
führen. Außerdem können die Poren nicht in der gewünschten
35 Weise ausgebildet werden, und es wird gegebenenfalls auch
die Materialfestigkeit des Knochenzements herabgesetzt. In
der DE-A-29 05 878 wird versucht, diese Probleme dadurch zu

1 lösen, daß das Porenvolumen temporär verschlossen wird, um
das Eindringen von Monomer zu verhindern. Allerdings sollen
die Füllerpartikel dem Knochen möglichst frei zugänglich
sein und können nicht völlig in den Knochenzement eingebet-
5 tet sein, da sonst ihre freie Oberfläche dem Knochen nicht
länger zugänglich wäre.

Neben den genannten Füllerpartikeln, die gemäß der DE-A-
29 05 878 vorzugsweise aus resorbierbarem Tricalciumphosphat
10 bestehen, können beispielsweise auch Röntgenkontrastmittel
und Antibiotika als Füllerpartikel im allgemeinen Sinne ver-
standen werden. Der Begriff "Füllerpartikel" soll im Rahmen
der Erfindung somit auch beispielsweise Röntgenkontrastmit-
tel und Antibiotika einschließen. Es wurde bereits nachge-
15 wiesen (Lee A.J.C., Ling R.S.M., Vangala, S.S., Arch.
Orthop. Traumat. Surg. 92, 1-18, 1978), daß auch Röntgenkon-
trastmittel und Antibiotika zu einer deutlichen Schwächung
der Materialfestigkeit des Knochenzements führen, welche
zwischen 4 % und 25 % liegen kann. Es wurde ebenfalls be-
20 reits nachgewiesen, (Klaus Draenert, Forschung und Fortbil-
dung in der Chirurgie des Bewegungsapparats 2, zur Praxis
der Zementverankerung, Art und Science, München, Seite 39,
1988, ISDN 3-923112-11-4), daß insbesondere die Röntgenkon-
trastmittel Fülldefekte zur sekundär polymerisierenden
25 Matrix des Knochenzements erkennen lassen.

In einer Normalpackung Knochenzement mit 40 g Polymerpulver
sind bis zu 6 g Röntgenkontrastmittel, üblicherweise in Form
von Bariumsulfat oder Zirkondioxid zugesetzt, wobei auch
30 Wismutverbindungen verwendbar sind. Aus der DE-A-29 05 878
ist auch bekannt, daß Hydroxylapatit in entsprechender Bei-
mischung einen ausreichenden Röntgenkontrast des Knochenze-
mentimplantates ergeben kann. Die Röntgenkontrastmittel er-
füllen ihre Funktion als röntgendichtes Material im Gegen-
satz zu den porösen Füllerpartikeln im engeren Sinne auch
35 dann, wenn sie im Knochenzement eingebettet sind.

1 Neben der Schwächung der Materialfestigkeit des Knochenze-
ments weist der Zusatz von Röntgenkontrastmittel der Füller
noch das Problem auf, daß die Beimengung dieser Füller und
vor allem die Reproduzierbarkeit der Homogenität des Gemi-
5 sches nicht unerhebliche Probleme bei der industriellen Her-
stellung des Polymerpulvers verursachen kann. Es hat sich
gezeigt, daß es trotz ausgefeilter Technik mit Kugelmühle
und verschiedenen Rüttlern immer wieder vorkommt, daß ein-
zelne Packungen Knochenzement sogenannte Konglomerate von
10 Röntgenkontrastmittel beinhalten, die zu einem Aufsaugen von
Monomer führen mit der Folge, daß sich die Anrührbedingungen
und die Viskosität dieser Knochenzementcharge von der der
üblichen Knochenzemente gänzlich unterscheiden können. Auch
wurde festgestellt, daß sich die Röntgenkontrastmittel, bei-
15 spielsweise das Zirkondioxid, verschiedener Hersteller
unterscheiden, und daß insbesondere Bariumsulfat zu den ge-
nannten Konglomeratbildungen neigt.

20 Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, die vorste-
henden Nachteile zu vermeiden und ein Zusätze aufweisendes
Mehrkomponentenmaterial, insbesondere Zweikomponentenmate-
rial bereitzustellen, bei dem die partikelförmigen Zusätze
keine Schwächung der Materialfestigkeit des Mehrkomponenten-
materials und keine Fülldefekte hervorrufen.

25 Insbesondere liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, die
vorstehenden Nachteile zu vermeiden und ein Füllerpartikel
aufweisendes Implantationsmaterial, wie Knochenzement be-
reitzustellen, bei dem die Füllerpartikel keine Schwächung
30 der Materialfestigkeit des Implantationsmaterials und keine
Fülldefekte hervorrufen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung
besteht darin, die Füllerpartikel homogen und reproduzierbar
im Implantationsmaterial zu verteilen. Ferner liegt der Er-
findung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung
35 von Zusätze, insbesondere partikelförmige Zusätze enthalten-
dem Mehrkomponentenmaterial, insbesondere von Füllerpartikel

1 enthaltendem Implantationsmaterial mit den genannten Vortei-
len bereitzustellen.

5 Diese Aufgabe wird durch das Mehrkomponentenmaterial, insbe-
sondere das Implantationsmaterial, und das Verfahren gemäß
der Erfindung gelöst. Die Erfindung geht dabei von dem
Grundgedanken aus, geeignete Maßnahmen zu treffen, daß die
Polymerkomponente des Materials, die dafür sorgt, daß das
10 selbsthärtende Gemisch aus Monomer und Polymer innerhalb der
nützlichen und gewünschten zeitlichen Fristen aushärten
kann, die Zusätze, z.B. die Füllerpartikel, in idealer Weise
aufnehmen kann. Hierzu werden die Füllerpartikel oder andere
Zusätze während der Herstellung des Materials von den Poly-
merpartikeln zumindest teilweise umschlossen, beispielsweise
15 mit den Polymerpartikeln beschichtet oder auf andere Weise
in diese eingebettet. Dadurch lassen sich die genannten Pro-
bleme beim Einbringen der Füllerpartikel oder anderer Zu-
sätze in einfacher und eleganter Weise lösen.

20 In der vorliegenden Beschreibung wird der Begriff Polymer so
verstanden, daß dabei auch Copolymere umfaßt werden. Vor-
zugsweise werden erfindungsgemäß Polymere auf der Basis
eines Polyacrylats oder Polymethacrylats, Copolymere eines
Acrylats und eines Methacrylats, Mischungen der genannten
25 Polymere und Copolymere, Epoxidharz oder ein Polymer eines
als Implantationsmaterial verwendbaren anderen Kunststoffes
verwendet.

30 Die Füllerpartikel, beispielsweise Röntgenkontrastmittel,
weisen vorzugsweise eine Größe von 5 bis 15 μm auf, die Po-
lymerkugeln der Pulverkomponente sind dagegen größer und
weisen beispielsweise für den herkömmlichen Palacos R®-Ze-
ment eine Größenverteilung zwischen 1 und 140 μm mit einem
Maximum der Größen zwischen 60 und 80 μm auf. Die Partikel
35 sind in der Regel etwa kugelförmig und die vorstehenden
Größenangaben beziehen sich in diesem Fall auf die Durchmes-
ser der Kugeln. Falls die Partikel nicht kugelförmig sind,

1 ist unter den vorstehenden Größenangaben der mittlere Durch-
messer der Partikel zu verstehen. Die Füllerpartikel können
eine Größe bis zu 250 μm und die Polymerpartikel eine Größe
bis zu 300 μm aufweisen.

5 Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die kleineren
Füllerpartikel, beispielsweise Röntgenkontrastmittelparti-
kel, während der Herstellung der Polymerpartikel als Kri-
stallisationskeim eingebettet, und es können auf diese Weise
10 die gesamten für eine Normalpackung Knochenzement erforder-
lichen 6 g Röntgenkontrastmittel in die Polymerkomponente
aufgenommen werden, ohne daß zusätzliche Füllerpartikel frei
dem Polymerpulver zugefügt werden müssen. Auf diese Weise
kann vermieden werden, daß eine zusätzliche Porosität ent-
15 steht, die zur Aufnahme von Monomerflüssigkeit geeignet
wäre. Es kann außerdem vermieden werden, daß an dem Inter-
face zwischen Röntgenkontrastmittel und Monomer Benetzungs-
defekte und -spalte auftreten. Außerdem ist sichergestellt,
daß das Röntgenkontrastmittel in dem weitaus stabileren Po-
20 lymer der Pulverkomponente und nicht in der weniger wider-
standsfähigen Matrix des zugesetzten Monomers bei dessen
Auspolymerisierung eingebaut wird.

25 Durch die Einbettung der Partikel z.B. des Röntgenkontrast-
mittels in das Polymer wird das Röntgenkontrastmittel in
seiner Funktion als röntgendichtes Material nicht beein-
trächtigt. Als Röntgenkontrastmittel werden vorzugsweise
 CrO_2 , BaSO_4 , Bi_2O_3 , $\text{Bi}(\text{OH})_3$ und/oder flüssige oder feste
jodhaltige Kontrastmittel verwendet.

30 Die Füllerpartikel können auch aktive Wirkstoffe enthalten.
Es hat sich nämlich gezeigt, daß aktive Wirkstoffe, bei-
spielsweise Antibiotika, auf dem Diffusionswege freigesetzt
werden, auch wenn sie zunächst in die Polymerpartikel einge-
35 bettet oder von diesen beschichtet sind. Deshalb können er-
findungsgemäß auch derartige Wirkstoffe, beispielsweise
Antibiotika, zumindest zu ihrem größten Teil in die Polymer-

1 pulverkomponente aufgenommen werden. Als Antibiotika werden vorzugsweise Gentamycin und/oder Clindamycin verwendet.

5 Auch andere Wirkstoffe, die sukzessive auf dem Diffusionswege aus dem Polymer freigesetzt werden, sind als Füllkörper in das Polymer einbettungsfähig.

10 Als einbettungsfähige Füllerpartikel können beispielsweise auch Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat oder eine andere Calciumphosphat- oder Calciumcarbonatverbindung, eine Aluminium- oder Aluminiumoxidverbindung und/oder eine Siliciumverbindung in die Polymerpartikel eingebettet oder mit diesen beschichtet werden. Es sind auch Kombinationen aller genannten Füllerpartikel möglich.

15 Gemäß der DE-A-29 05 878 beträgt das Porenvolumen der Tricalciumphosphat-Füllerpartikel vorzugsweise weniger als 0,1 ml/g. Bei dem erfindungsgemäßen Implantationsmaterial können die Füllerpartikel eine hohe Porosität aufweisen, da sie in
20 das Polymer eingebettet oder von diesem beschichtet sind. Vorzugsweise können die Füllerpartikel eine Porosität von 20 bis 80 % aufweisen. Es können auch Füllerpartikel mit einer Porosität von mindestens 50 % verwendet werden. Andererseits ist es auch möglich, dichte Füllerpartikel mit einem Poren-
25 volumen von nahezu 0, die lediglich eine Mikroporosität aufweisen, in das erfindungsgemäße Implantationsmaterial einzubringen.

30 Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Implantationsmaterials sind alle Verfahren geeignet, mit denen sich die Füllerpartikel zumindest teilweise mit dem Polymer beschichten oder in dieses einbetten lassen. Hierfür sind auch verschiedene an sich bekannte und geläufige Verfahren geeignet. Beispielsweise kann die Beschichtung dadurch erfolgen, daß das
35 Polymer zusammen mit den Füllerpartikeln im Sprühverfahren in einer Fällungslösung ausgeformt wird. Die Beschichtung oder Einbettung der Füllerpartikel in das Polymer kann auch

1 durch Ausfällung, durch elektrostatische Beschichtung, durch Beschichtung im Tauchverfahren oder durch Beschichtung im Pelletierverfahren oder andere bekannte Verfahren erfolgen.

5 Der Einschluß von Füllern, beispielsweise Röntgenkontrastmittelpartikeln, kann in besonders einfacher und bevorzugter Weise dadurch erreicht werden, daß ein herkömmlicher Knochenzement, vorzugsweise in Form von Perlpolymerisat, mit homogen eingemischten Füllern, beispielsweise Zirkondioxid-
10 Röntgenkontrastmittelpartikeln, geschmolzen wird und danach unter hohem Druck über eine geeignete Düse in ein Fällungsbad ausgepreßt wird, beispielsweise mittels einer Spritzgußmaschine. Dabei werden in der Regel Drücke von etwa 300 bar angewandt, der Druck kann aber auch bis 2000 bar betragen.
15 Je kleiner die ausgefällten Teilchen sein sollen, umso feiner muß die Düse sein, und um so höher muß der angewandte Druck sein. Bei herkömmlichen Knochenzementen, wie z.B. Palacos R®-Zement, wird bei einer Temperatur von etwa 190 bis 255°C gearbeitet, da das Polymer bei Temperaturen etwas
20 über 250°C verbrennt. Die Füller mit einer Größe von 5 bis 15 µm bieten mit ihrer unregelmäßigen Oberfläche der Polymermatrix eine große Haftfläche, was zu einem sicheren Einschluß der Füller in die Polymerkomponente führt. Auch im Fällungsbad bleibt das Polymer am längsten an den Füllerpartikeln hängen, so daß alle Füllerpartikel inkorporiert bleiben.
25 Dieses Herstellungsverfahren ist preisgünstig und bietet darüber hinaus auch den Vorteil, daß Ausgangsmaterialien, die bereits klinisch erprobt sind, für die Herstellung des Implantationsmaterials verwendet werden können.

30 Es ist auch möglich, das Polymermaterial als kompakten Block beliebiger Form herzustellen und diesen dann zu einem Granulat in geeigneter Teilchengröße zu zerkleinern. Dabei entstehen keine Polymerkugeln, sondern unregelmäßig geformte
35 Teilchen. Es hat sich gezeigt, daß beim Einsatz einer so gewonnenen Polymerkomponente Knochenzemente mit deutlich verbesserten mechanischen Eigenschaften erhalten werden. Es ist

1 dafür nicht notwendig, daß die gesamte Polymerkomponente aus
einem solchen Granulat besteht; es sollten jedoch zumindest
1 bis 50 Gew.-% sein, wobei mit 5 bis 20 Gew.-% schon sehr
gute Resultate erzielt werden.

5
Wenn die Füllerpartikel in diesen Polymerblock eingebracht
werden, z.B. durch Einarbeiten in die Schmelze oder durch
Einmischen in die Monomerflüssigkeit und anschließende Poly-
merisation, werden beim Zermahlen sowohl Granulatteilchen
10 mit eingeschlossenen Füllerpartikeln als auch ohne solche
erhalten. Es ist möglich, ein solches Granulat direkt einzu-
setzen. Alternativ kann auch ein Granulat ohne Füllerparti-
kel zusammen mit auf andere Weise gewonnenen polymerumhüll-
ten Füllerpartikeln eingesetzt werden.

15
Der Einsatz eines aus einem Polymerblock durch Zerkleinern
gewonnenen unregelmäßigen Granulats ist auch unabhängig von
der Verwendung der polymerumhüllten Füllerpartikel der vor-
liegenden Anmeldung sehr vorteilhaft. Auch bei üblichen Kno-
20 chenzementen, in denen Füllerpartikel frei vorliegen, wird
durch Ersatz des kugelförmigen Präpolymerisats durch zumin-
dest 1 bis 50 Gew.-% eines Granulats eine verbesserte mecha-
nische Stabilität erreicht.

25 Die erfindungsgemäßen Implantationsmaterialien lassen sich
in hervorragender Weise zur Verankerung von Prothesenkompo-
nenten im Knochen und zur Versteifung von Knochen verwenden.
Das erfindungsgemäße Implantationsmaterial kann ferner auch
als Dübel von Knochenschrauben bzw. als Implantat zur Veran-
30 kerung von Schrauben, beispielsweise bei der Verbundosteo-
synthese, verwendet werden.

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Implantationsmaterials
liegt darin, daß keine negative Beeinflussung des Anmisch-
35 verhaltens bei der Verwendung des Implantationsmaterials
beispielsweise als Knochenzement auftreten kann, womit die
Reproduzierbarkeit gleichartiger Chargen erheblich verbes-

1 sert werden kann. Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß eine
wesentlich gleichmäßigere Wirkstoff-Freisetzung aus dem
Implantationsmaterial in wesentlich höheren Konzentrationen
erfolgen kann. Letztlich liegt ein Vorteil auch darin, daß
5 der geringere Monomerverbrauch die Temperaturentwicklung
während der Aushärtung des Implantationsmaterials verrin-
gert, die mechanische Stabilität des Materials drastisch er-
höht, und der Röntgenkontrast sehr viel gleichmäßiger ver-
teilt wird.

10

Beispiel 1

1000 g eines Polymethylmethacrylat-Granulates werden zusam-
men mit 150 g als Röntgenkontrastmittel dienendem Zirkondi-
15 oxid geschmolzen, und die Schmelze wird anschließend über
eine Düse in ein Fällungsbad ausgepreßt. Dabei werden Poly-
merkugeln erzeugt, in die das Zirkondioxid eingebettet ist.
Die erzeugten Polymerkugeln werden anschließend über ver-
schiedene Siebe gesiebt und getrocknet und schließlich in
20 einer Auswahl zwischen 1 und 140 µm gesammelt, abgefüllt,
mit Benzylperoxid versetzt und fertig abgepackt.

Beispiel 2

25 1000 g eines Polymethylmethacrylat-Granulates werden durch
Hitze verflüssigt und getrennt mit 150 g Zirkondioxid in
einer Zerstäubungsanlage in ein Fällungsbad ausgepreßt. Da-
bei werden die Zirkondioxidpartikel mit Polymethylmeth-
acrylat beschichtet, und die das Zirkondioxid enthaltenden
30 Polymethylmethacrylat-Kugeln sammeln sich in dem Fällungsbad
und werden in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise ausge-
siebt und unter Zusatz von Benzylperoxid abgepackt.

Beispiel 3

35

1000 g eines herkömmlichen Polymethylmethacrylat-Perlpolyme-
risates werden zusammen mit 150 g als Röntgenkontrastmittel

1 dienendem Zirkondioxid homogen durchmischt und danach in
einer Kammer auf 250°C erhitzt und dadurch verflüssigt. Die
Schmelze wird anschließend mit Drücken von etwa 300 bar
5 durch eine Düse in ein Fällungsbad ausgespritzt. Dabei wer-
den Polymerkugeln erzeugt, in die das Zirkondioxid eingebet-
tet ist. Die erzeugten Polymerkugeln werden anschließend
über verschiedene Siebe gesiebt und getrocknet und schließ-
lich in einer Auswahl zwischen 1 und 140 µm gesammelt, abge-
füllt, mit Benzylperoxid versetzt und fertig abgepackt. Eine
10 Polymerkugel mit einem Durchmesser von etwa 80 µm mit dunkel
gezeichneten eingebetteten Zirkondioxid-Röntgenkontrastmit-
telpartikeln ist in der Figur dargestellt.

15

20

25

30

35

1

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 5 1. Auspolymerisierbares Mehrkomponentenmaterial, welches ein Polymer und/oder Copolymer sowie partikelförmige Zusätze enthält, wobei das Polymer- und/oder Copolymermaterial die partikelförmigen Zusätze vor der Auspolymerisation zumindest teilweise umschließt.
- 10 2. Implantationsmaterial, welches ein Polymer und/oder Copolymer sowie Füllerpartikel enthält, wobei das Polymer- und/oder Copolymermaterial die Füllerpartikel zumindest teilweise umschließt.
- 15 3. Implantationsmaterial nach Anspruch 2, wobei die Füllerpartikel in das Polymer- und/oder Copolymermaterial vor dessen Auspolymerisation eingebettet sind.
- 20 4. Implantationsmaterial nach Anspruch 2 oder 3, wobei das Implantationsmaterial ein Polymer auf der Basis eines Polyacrylates oder Polymethacrylates, ein Copolymer eines Acrylates und eines Methacrylates, ein Epoxidharz und/oder ein Polymer eines als Implantationsmaterial verwendbaren Kunststoffes enthält.
- 25 5. Implantationsmaterial nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei die Partikel des Polymer- und/oder Copolymermaterials, welche die Füllerpartikel zumindest teilweise umschließen, eine Größe von 1 bis 300 μm aufweisen.
- 30 6. Implantationsmaterial nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei die Füllerpartikel ZrO_2 , BaSO_4 , Bi_2O_3 , $\text{Bi}(\text{OH})_3$ und/oder flüssige oder feste jodhaltige Kontrastmittel enthalten oder daraus bestehen.
- 35 7. Implantationsmaterial nach einem der Ansprüche 2 bis 6, wobei die Füllerpartikel mindestens einen aktiven Wirkstoff enthalten.

- 1
8. Implantationsmaterial nach Anspruch 7, wobei als Wirkstoff Antibiotika zugesetzt sind.
- 5
9. Implantationsmaterial nach Anspruch 8, wobei als Antibiotikum Gentamycin und/oder Clindamycin zugesetzt ist.
- 10
10. Implantationsmaterial nach einem der Ansprüche 2 bis 9, wobei Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat und/oder eine andere Calciumphosphat- oder Calciumcarbonatverbindung, eine Aluminium- oder Aluminiumoxidverbindung und/oder eine Siliziumverbindung in den Partikeln des Polymer- und/oder Copolymermaterials mindestens teilweise eingebettet ist.
- 15
11. Implantationsmaterial nach einem der Ansprüche 2 bis 10, wobei die Füllerpartikel eine Größe von 1 bis 250 μm , vorzugsweise von 5 bis 15 μm aufweisen.
- 20
12. Implantationsmaterial nach einem der Ansprüche 2 bis 11, wobei die Füllerpartikel eine Porosität von 20 bis 80 % haben.
- 25
13. Implantationsmaterial nach einem der Ansprüche 2 bis 11, wobei die Füllerpartikel dicht sind und ihr Porenvolumen annähernd 0 ist.
- 30
14. Verfahren zur Herstellung eines Mehrkomponentenmaterials nach Anspruch 1, wobei die partikelförmigen Zusätze mit den Partikeln des Polymers und/oder Copolymers vor deren Auspolymerisation beschichtet werden.
- 35
15. Verfahren zur Herstellung eines Mehrkomponentenmaterials nach Anspruch 1, wobei die partikelförmigen Zusätze in die Partikel des Polymers und/oder Copolymers vor deren Auspolymerisation eingebettet werden.

- 1 16. Verfahren zur Herstellung eines Implantationsmaterials
nach einem der Ansprüche 2 bis 13, wobei die Füllerpar-
tikel mit dem Polymer- und/oder Copolymermaterial be-
schichtet werden.
- 5 17. Verfahren zur Herstellung eines Implantationsmaterials
nach einem der Ansprüche 2 bis 13, wobei die Füllerpar-
tikel in das Polymer- und/oder Copolymermaterial einge-
bettet werden.
- 10 18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, wobei die Beschich-
tung oder Einbettung durch ein Sprühverfahren erfolgt.
- 15 19. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, wobei die Beschich-
tung oder Einbettung durch Ausfällung erfolgt.
- 20 20. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, wobei die Beschich-
tung oder Einbettung durch elektrostatische Beschich-
tung, Beschichtung im Tauchverfahren oder Beschichtung
im Pelletierverfahren erfolgt.
- 25 21. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, wobei das Polymer-
und/oder Copolymermaterial zusammen mit den Füllerparti-
keln im Sprühverfahren in einer Fällungslösung ausge-
formt wird.
- 30 22. Verfahren zur Herstellung eines Implantationsmaterials
nach einem der Ansprüche 2 bis 13, wobei die Füllerpar-
tikel in einer Schmelze von dem Perlpolymerisatpulver
des Polymers und/oder Copolymers aufgenommen werden und
die Schmelze durch eine Düse in ein Fällungsbad ausge-
spritzt wird.
- 35

1 23. Verwendung des Implantationsmaterials nach einem der An-
sprüche 2 bis 13 zur Verankerung von Prothesenkomponen-
ten im Knochen, zur Versteifung von Knochen, als Dübel
5 von Knochenschrauben oder als Implantat zur Verankerung
von Schrauben.

10

15

20

25

30

35

1 / 1

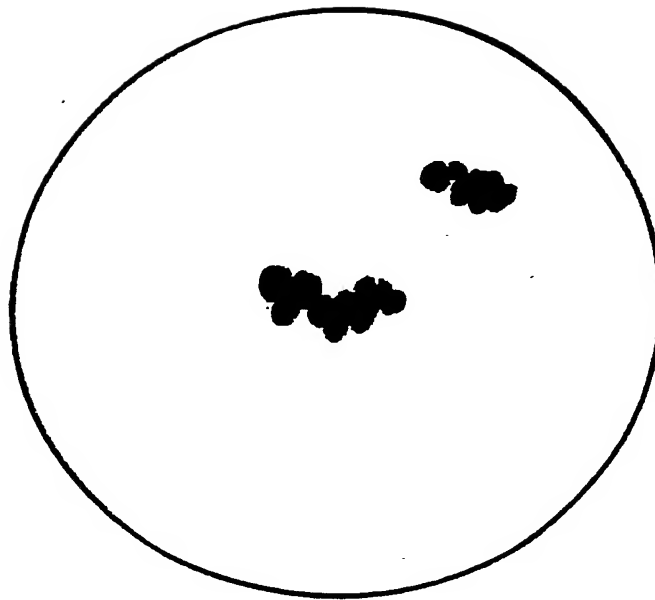


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/01746

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> Int.Cl.5 A61L 25/00; A61L 27/00 </div>																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th style="width: 25%;">Classification System</th> <th style="width: 75%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">Int.Cl.5</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">A61L; A61K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 5px; font-size: small;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl.5	A61L; A61K														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl.5	A61L; A61K																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category [*]</th> <th style="width: 70%;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="vertical-align: top;">EP, A, 0 047 971 (DMG-DENTAL-MATERIAL-GESELLSCHAFT) 24 March 1982</td> <td style="vertical-align: top;">1-6, 10-11, 13-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td style="vertical-align: top;">see claims; examples ---</td> <td style="vertical-align: top;">7-9, 12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="vertical-align: top;">EP, A, 0 041 614 (BAYER) 16 December 1981 see page 1, line 4 see page 2, line 13- page 3, line 12 see page 6, line 15- line 24 ---</td> <td style="vertical-align: top;">1-6, 16, 23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td style="vertical-align: top;">DE, A, 2 905 878 (MERCK PATENT) 28 August 1980 cited in the application see claims ---</td> <td style="vertical-align: top;">7-9, 12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="vertical-align: top;">FR, A, 2 344 280 (L. EHRNFORD) 14 October 1977 see page 2, line 6- line 19 -----</td> <td style="vertical-align: top;">12</td> </tr> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	EP, A, 0 047 971 (DMG-DENTAL-MATERIAL-GESELLSCHAFT) 24 March 1982	1-6, 10-11, 13-17	Y	see claims; examples ---	7-9, 12	X	EP, A, 0 041 614 (BAYER) 16 December 1981 see page 1, line 4 see page 2, line 13- page 3, line 12 see page 6, line 15- line 24 ---	1-6, 16, 23	Y	DE, A, 2 905 878 (MERCK PATENT) 28 August 1980 cited in the application see claims ---	7-9, 12	A	FR, A, 2 344 280 (L. EHRNFORD) 14 October 1977 see page 2, line 6- line 19 -----	12
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
X	EP, A, 0 047 971 (DMG-DENTAL-MATERIAL-GESELLSCHAFT) 24 March 1982	1-6, 10-11, 13-17																		
Y	see claims; examples ---	7-9, 12																		
X	EP, A, 0 041 614 (BAYER) 16 December 1981 see page 1, line 4 see page 2, line 13- page 3, line 12 see page 6, line 15- line 24 ---	1-6, 16, 23																		
Y	DE, A, 2 905 878 (MERCK PATENT) 28 August 1980 cited in the application see claims ---	7-9, 12																		
A	FR, A, 2 344 280 (L. EHRNFORD) 14 October 1977 see page 2, line 6- line 19 -----	12																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">6 December 1991 (06.12.91)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">9 January 1992 (09.01.92)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">European Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">6 December 1991 (06.12.91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">9 January 1992 (09.01.92)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer														
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">6 December 1991 (06.12.91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">9 January 1992 (09.01.92)</div>																			
International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer																			

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9101746
SA 51043

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 06/12/91

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0047971	24-03-82	DE-A- 3034374 US-A- 4412015	19-08-82 25-10-83
EP-A-0041614	16-12-81	DE-A- 3018966 JP-A- 57007827	10-12-81 16-01-82
DE-A-2905878	28-08-80	AT-T- E9866 CA-A- 1162851 EP-A, B 0016906 US-A- 4373217	15-11-84 28-02-84 15-10-80 15-02-83
FR-A-2344280	14-10-77	SE-B- 411613 BE-A- 852458 CA-A- 1107879 CH-A- 632408 DE-A, C 2711014 GB-A- 1581067 NL-A- 7702774 SE-A- 7603313 US-A- 4392828 US-A- 4381918	21-01-80 01-07-77 25-08-81 15-10-82 29-09-77 10-12-80 20-09-77 17-09-77 12-07-83 03-05-83

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
 Int.Kl. 5 A61L25/00; A61L27/00

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETERecherchierter Mindestprüfstoff ⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	A61L ; A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹

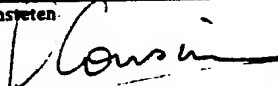
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP,A,0 047 971 (DMG-DENTAL-MATERIAL-GESELLSCHAFT)) 24. März 1982	1-6, 10-11, 13-17 7-9,12
Y	siehe Ansprüche; Beispiele ---	
X	EP,A,0 041 614 (BAYER) 16. Dezember 1981 siehe Seite 1, Zeile 4 siehe Seite 2, Zeile 13 - Seite 3, Zeile 12 siehe Seite 6, Zeile 15 - Zeile 24 ---	1-6,16, 23
Y	DE,A,2 905 878 (MERCK PATENT) 28. August 1980 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	7-9,12
A	FR,A,2 344 280 (L.EHRNFORD) 14. Oktober 1977 siehe Seite 2, Zeile 6 - Zeile 19	12

¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰---

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
06. DEZEMBER 1991	09. 01. 92
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten COUSINS-VAN STEEN 

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9101746
SA 51043

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

06/12/91

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0047971	24-03-82	DE-A- 3034374 US-A- 4412015	19-08-82 25-10-83
EP-A-0041614	16-12-81	DE-A- 3018966 JP-A- 57007827	10-12-81 16-01-82
DE-A-2905878	28-08-80	AT-T- E9866 CA-A- 1162851 EP-A,B 0016906 US-A- 4373217	15-11-84 28-02-84 15-10-80 15-02-83
FR-A-2344280	14-10-77	SE-B- 411613 BE-A- 852458 CA-A- 1107879 CH-A- 632408 DE-A,C 2711014 GB-A- 1581067 NL-A- 7702774 SE-A- 7603313 US-A- 4392828 US-A- 4381918	21-01-80 01-07-77 25-08-81 15-10-82 29-09-77 10-12-80 20-09-77 17-09-77 12-07-83 03-05-83

EPO FORM P0473